



Title	Glycosylation controls cooperative PECAM-VEGFR2- 3 integrin functions at the endothelial surface for tumor angiogenesis(内容・審査結果要旨)
Author(s)	今牧, 理恵
Citation	
Issue Date	2019-03-22
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/991
Rights	Translated from "Oncogene. 2018 Aug;37(31):4287-4299. doi: 10.1038/s41388-018-0271-7. © 2018 Springer Nature"
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

しめい 氏名	いままき りえ 今 牧 理恵
学位論文題名	Glycosylation controls cooperative PECAM-VEGFR2-β3 integrin functions at the endothelial surface for tumor angiogenesis 腫瘍の血管新生は糖鎖依存的な PECAM-VEGFR2- β 3 インテグリン複合体機能で調節される
<p>がんの血管新生阻害を目的として、VEGF(血管内皮細胞増殖因子)/VEGFR(血管内皮細胞増殖因子受容体)経路をターゲットにした阻害剤の開発が試みられている。効果的な薬剤開発のためには腫瘍血管新生に関する知見を蓄積することが重要である。</p> <p>本研究では、以下に述べるように、糖鎖依存的な腫瘍血管新生の調節機構を明らかにした。シアル酸転移酵素の一つである ST6Gal I はシアル酸 α2,6 ガラクトース糖鎖末端を生成する。ST6Gal I を欠損した <i>St6gal1</i>^{-/-} マウスにルイス肺癌細胞を接種すると、腫瘍内血管の内皮細胞がアポトーシスを起こし、血管新生が減少することを示した。我々は、ST6Gal I を欠損させると血管内皮細胞の接着分子である PECAM(血小板内皮細胞接着分子)の膜表面上における安定性が減少することを示した。本研究では、ST6Gal I 欠損の条件下では PECAM-VEGFR2-β3 インテグリンの複合体の機能低下が見られることを示した。具体的には、<i>St6gal1</i>^{-/-} マウスから単離した血管内皮細胞の膜表面において PECAM-VEGFR2 複合体が消失することが示された。さらに、VEGF の細胞内への取り込み及び VEGFR2 依存性のシグナルの上昇がみられた。また、<i>St6gal1</i>^{-/-} 血管内皮細胞において細胞-細胞外マトリックス間の接着低下に伴うアポトーシス、すなわちアノイキスの上昇が観察された。このことから、α2,6-シアル酸残基の欠損により、細胞-細胞外マトリックス間の接着に関わるインテグリンのシグナルの調節不全が示唆された。また、本来 PECAM を発現していない細胞に PECAM を発現させると細胞膜表面の β3 インテグリン量が増加した。このことは、血管内皮細胞の膜表面の PECAM 量と β3 インテグリンの細胞表面量の関連を示唆している。これらの結果から、α2,6 シアル酸残基の欠損により、PECAM-VEGFR2-β3 インテグリン複合体の血管内皮細胞膜表面での安定性が減少し、その結果、異常なシグナルが細胞内に伝達され、腫瘍の増大が停滞することが明らかとなった。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 12 月 20 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

「審査結果要旨」

氏名：今牧理恵

学位論文題名：腫瘍の血管新生は糖鎖依存的な PECAM-VEGFR2- β 3 インテグリン複合体機能で調節される

以前、学位申請者の研究グループは、血小板/内皮細胞接着因子 (PECAM) の α 2,6-シアル化が血管内皮細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすことを報告したが、その詳細な機序は不明であった。今回、申請者はシアル酸 α 2,6-ガラクトース糖鎖末端を合成するシアル酸転移酵素 ST6Gal I 欠損マウスを用いて、PECAM のシアル化阻害によってもたらされる血管内皮細胞死のメカニズムの解明を試みた。それによると、 α 2,6-シアル酸残基の欠損により、血管内皮細胞上の PECAM/血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR2) / β 3 インテグリン複合体の安定化が阻害され、下流の細胞生存刺激シグナル伝達経路が破綻してアノイキスが誘導されることが明らかとなった。興味深いことに、ST6Gal I 欠損マウスにルイス肺癌細胞を移植すると、野生型マウスに移植した肺がん細胞と比較して腫瘍の増殖が有意に鈍化し、その腫瘍組織内の血管が減少していることが明らかとなった。これは即ち、PECAM の α 2,6-シアル化を阻害することで血管内皮細胞がアノイキスに陥り、栄養血管が破綻した結果、腫瘍増殖が抑制されたことを示唆する。なぜ腫瘍組織内の血管内皮細胞のみがアポトーシスを起こすのか、正常血管に対する安全性など、今後精査しなければならない課題は残るが、本研究で得られた知見は、これまでにない新規な機序により、腫瘍血管を標的とする癌治療戦略の確立につながる研究成果であり、今後の臨床応用が大いに期待される。

加えて、本研究内容は既に腫瘍領域で世界的に権威のある英文科学雑誌 *Oncogene* に掲載されており学位授与に値する。

論文審査委員 主査 池添隆之
副査 鈴木義行

副査 本間好